DYSGLOBULINEMIES

Définition :

Dysglobulinémie ou **gammapathie** :

- Désordre de la synthèse des immunoglobulines
- Dysglobulinémies monoclonales et polyclonales

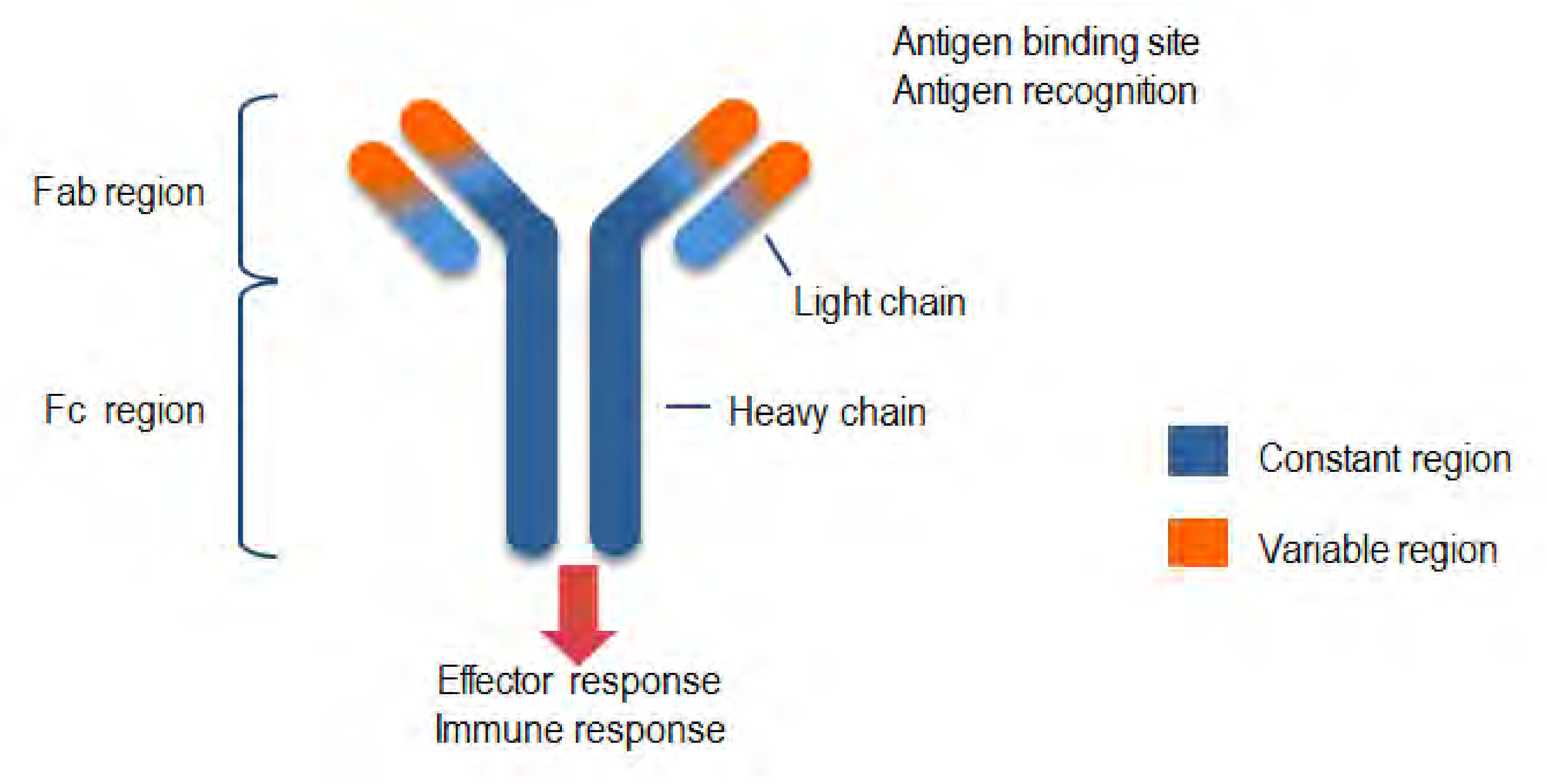
Rappel physiologique :

- **Immunoglobuline : glycoprotéine** plasma sanguin ,liquides biologiques, sécrétions

- **Synthétisées : plasmocytes**

- **Immunité humorale**

- **Structure : 4 chaines polypeptidiques** identiques **2 à 2** : **2 chaines lourdes** qui définit l immunoglobuline et **2 chaines légères kappa ou lambda** communes pour toutes les immunoglobulines



5 classes d immunoglobulines : 2 chaines lourdes:
- **IgG** : chaîne lourde Gamma
- **IgM** : chaîne lourde Mu
- **IgA** : chaîne lourde Alpha
- **IgD** : chaîne lourde Delta
- **IgE** : chaîne lourde Epsilon

2 chaines légères: Lambda (λ) ou Kappa (κ)

FONCTIONS

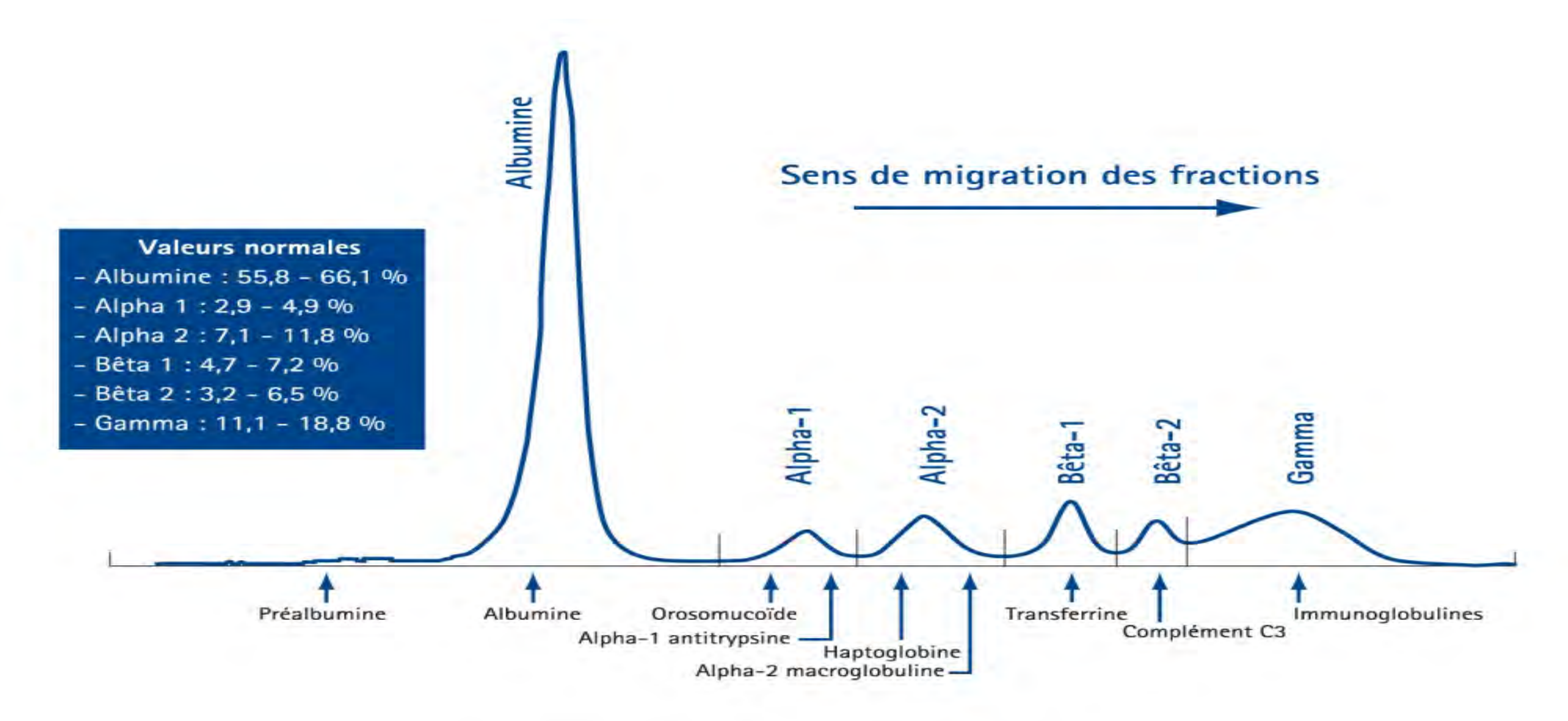
- Fonction de connaissance de l’Ag spécifique qui se fixe sur le fragment Fab,

  une Ig fixe 2 déterminants antigéniques

- Fonction effectrice du fragment FC: fixation du complément après fixation de l’Ag

Méthodes d étude :

- **Electrophorèse des protéines sériques**
- **Profil normal :**



Electrophorèse des protéines sériques
Electrophorèse normale avec zone de migration normale des principales protéines du sérum.

- **Immunofixation des protéines sériques** : définir les chaines lourdes et légères d une immunoglobuline
- **Electrophorèse et immunofixation des protéines urinaires** : rechercher une atteinte rénale et une **protéinurie de Bence Jones** (chaine légère libre d Ig)

Classification des dysglobulinémies

Polyclonales

- taux sup à 35g/l en dôme, base large

Monoclonales

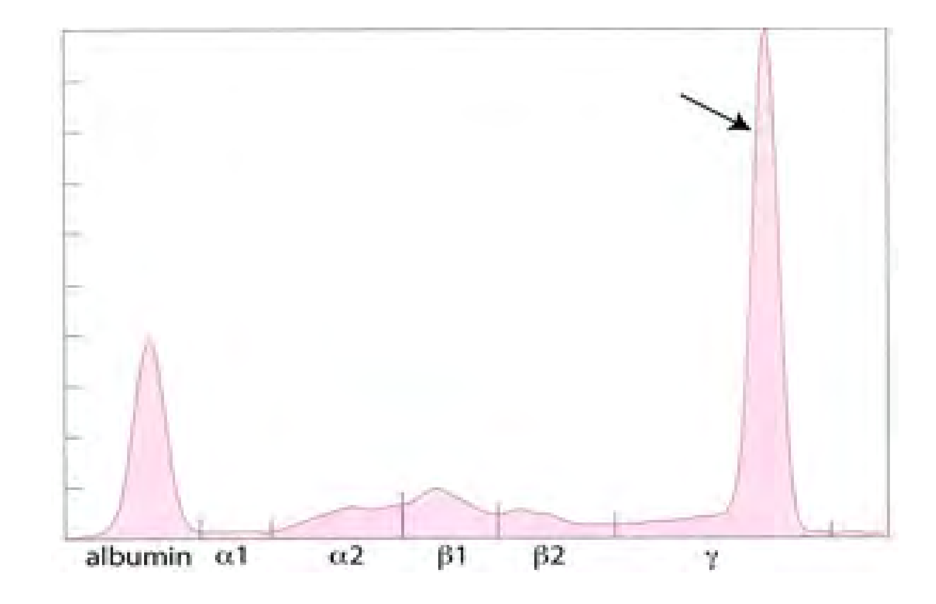
- taux sup à 35g/l en pic à base étroite

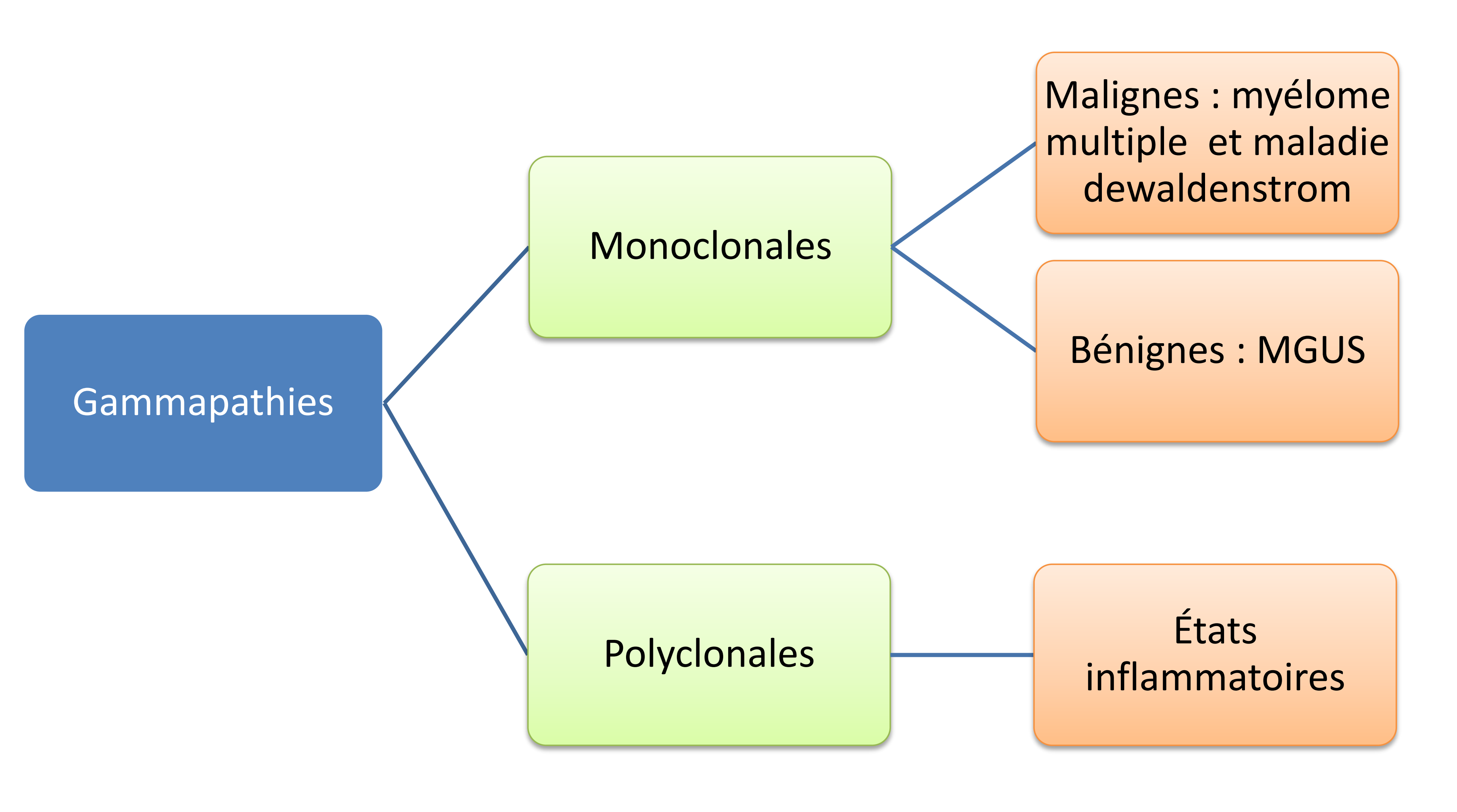
Figure 2 : Hypergammaglobulinémie polyclonale

PROTEINES SERIQUES

FRACTION	%	G/L	NORMALES EN G/L	
ALBUMINE	40.3	39.1	30.[illegible]	- 4[illegible]
ALFHA 1	[illegible].1	3.0	[illegible]	[illegible]
ALFHA 2	7.1	6.8	[illegible]	- 11.0
BETA	[illegible]	7.7	5.4	12.8
GAMMA	41.6	40.4*	[illegible]	- 17.6
TOTAL		97.00	60.0	75.0

A/G 0.87?




Gammapathies
Monoclonales
Polyclonales
Malignes : myélome multiple et maladie dewaldenstrom
Bénignes : MGUS
États inflammatoires

Myélome multiple ou maladie de Kahler

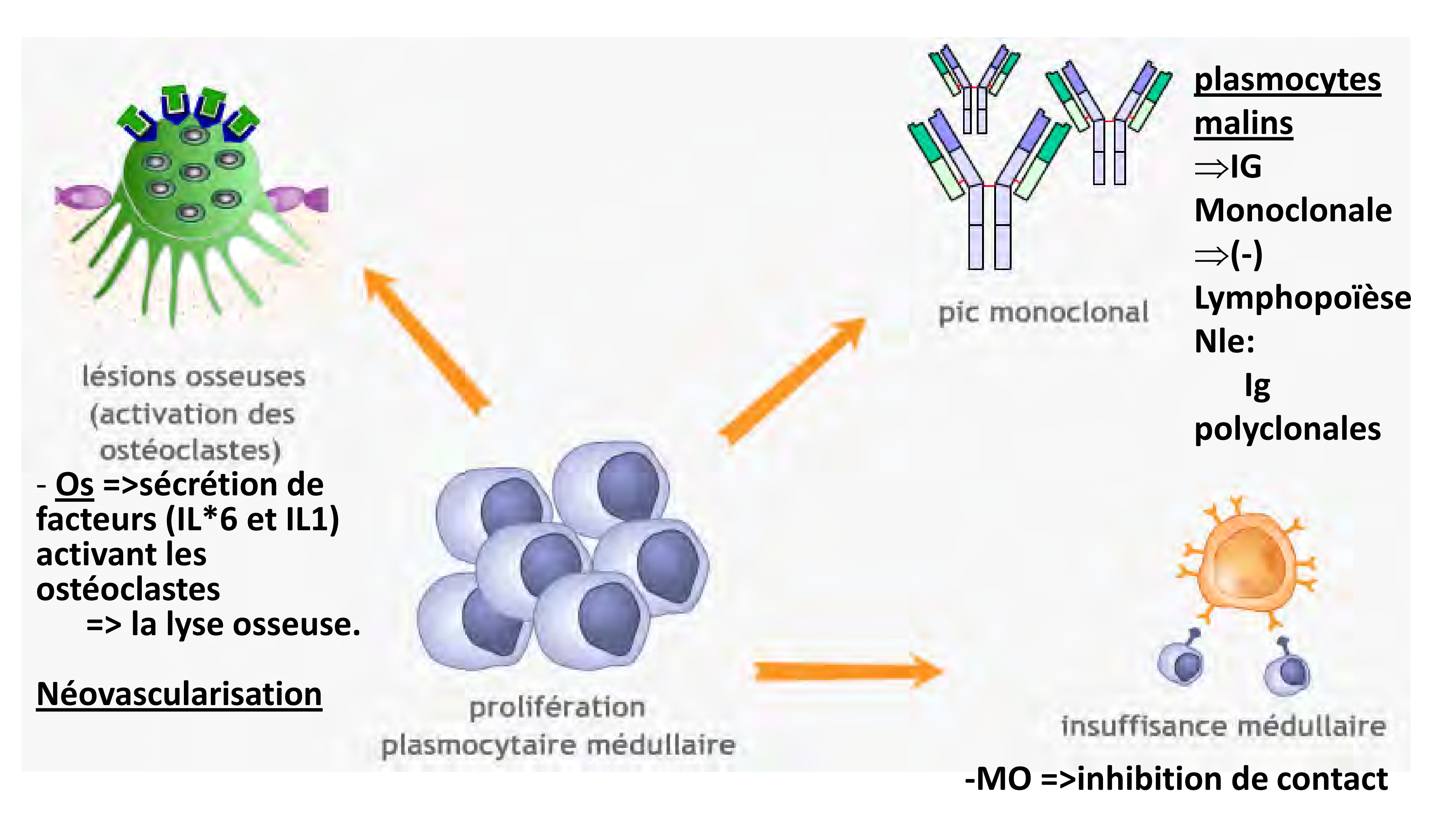
Définition :

- hémopathie maligne chronique
- Prolifération monoclonale plasmocytaire
- Localisation osseuse prédominante
- Immunoglobuline monoclonale
- Syndromes lymphoprolifératifs chroniques

Epidémiologie

- Dysglobulinémie maligne la plus fréquente
- Deuxième hémopathie maligne en Algérie après le LNH
- Age : maladie du sujet âgé ,rare avant 40 ans
- Sexe: Homme > Femme

Physiopathologie



Etude clinique

- **Circonstances de découverte :**

- Manifestations osseuses : 70 – 90% +++++
- Une altération de l état général
- Signes fonctionnels d'anémie
- Fortuite : VS élevée , pic monoclonal
- Complication: infection ;insuffisance rénale aigue neurologique

Signes cliniques

- Manifestations osseuses: 1er plan

  Douleurs osseuses: 70% patients

  Fractures spontanées

  Tumeurs osseuses (plasmocytome)

- Examen clinique: négatif

  sauf complication

Signes radiologiques :

- Radiographies standards : **crane , rachis , bassin , thorax, humérus , fémur**

- Lésions lytiques : lacunes à l emporte pièce : **Géodes**

Lacunes osseuses



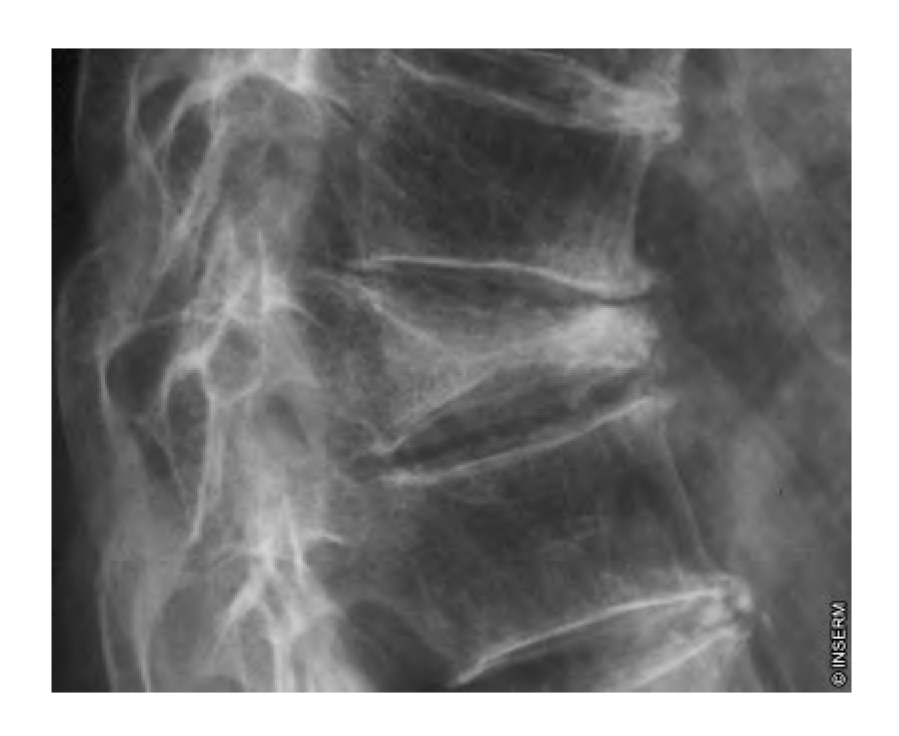


Géodes craniennes





Tassement vertébral





Tassement vertébral





Géodes



Fracture pathologique



- **Déminéralisation diffuse**

- **Tumeurs** : os plats , métaphyse proximale fémur et humérus

Plasmocytome

- Plasmocytome osseux solitaire du tier inférieur du fémur

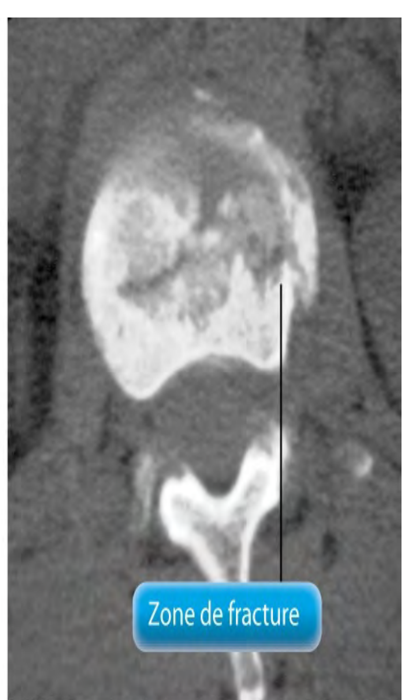


Figure 1 : a - Volumineuse tuméfaction thoracique antérieure (Plasmocytome solitaire)
b - Tomodensitométrie thoracique (Plasmocytome solitaire) : Processus ostéolytique centré sur le sternum avec extension aux parties molles



- **IRM** : **si radiographies normales** , étendue atteinte osseuse et médullaire , **épidurite**







Biologie

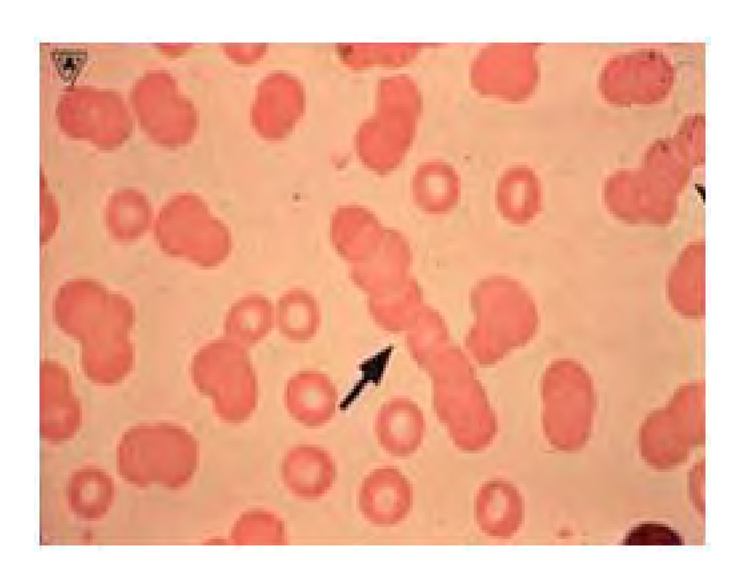
signes hématologiques :

Hémogramme :

anémie normocytaire normochrome arégénérative , mécanismes multiples : insuffisance médullaire , hémodilution , déficit en EPO

Pancytopénie dans les formes évoluées

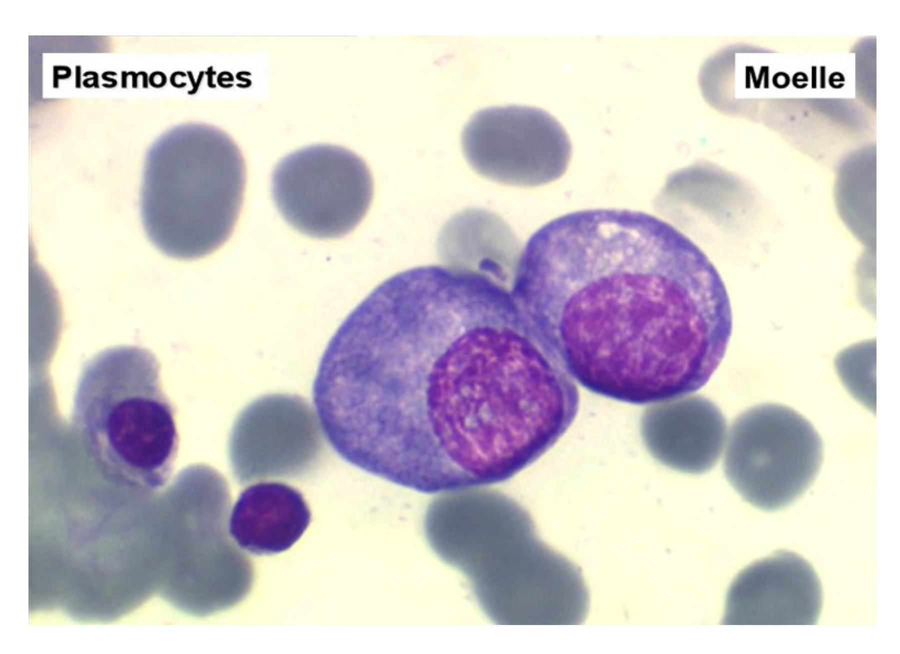
- **Frottis sanguin : globules rouges** en **rouleaux** ,signe de dysglobulinémie

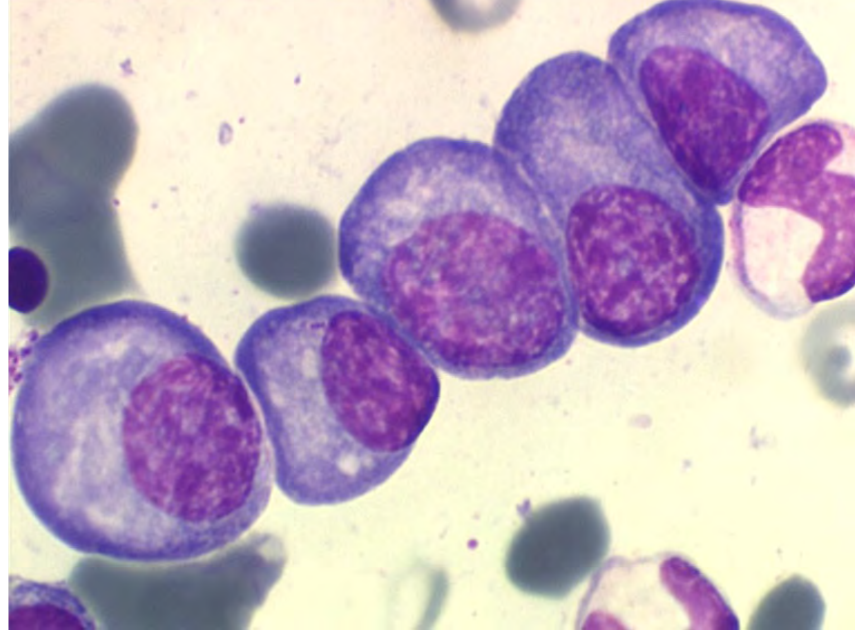




- **Médullogramme** :
- Indispensable au diagnostic =>systématique
- Os est mou
- plasmocytes ≥ 10 souvent atypiques ,si normal intérêt de **la PBO**

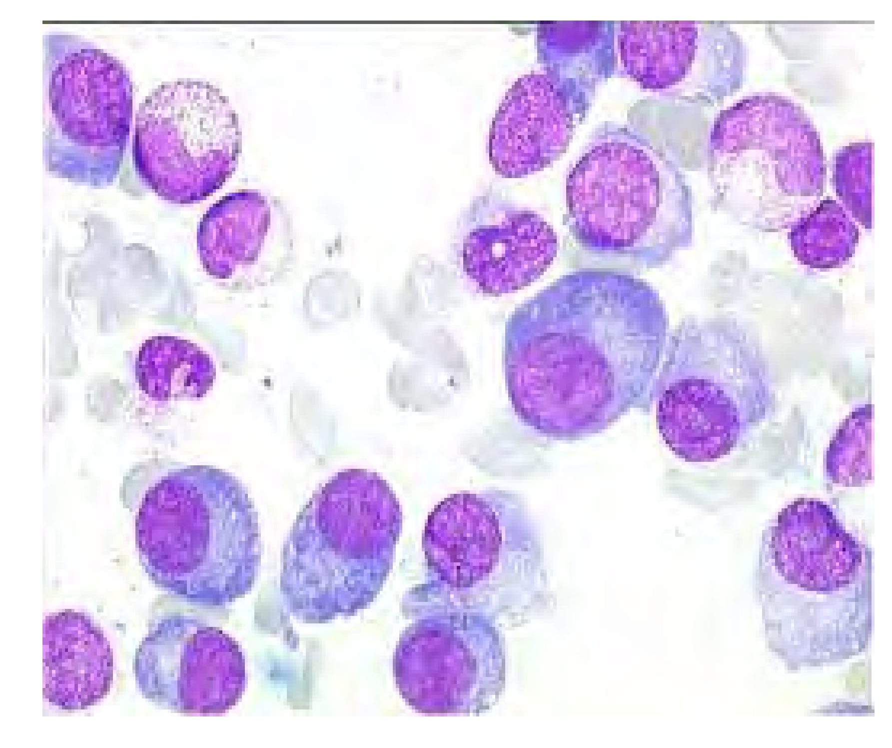
Plasmocytes





Plasmocytes





Signes liés à l immunoglobuline monoclonale :

- **Dans le serum** :
- **Augmentation** de la **VS**
- **Hyperprotidémie**
- **Éléctrophorése des proteines : pic monoclonal etroit** en **gamma** ou **beta globulines**

.Immunofixation : **classe et type de l Ig monoclonale igG 2)3 et IgA 1)4**

- **Ig quantitatives** : **diminution autres classe d Ig**
- **Chaines légères libres kappa et lambda et rapport K)L**

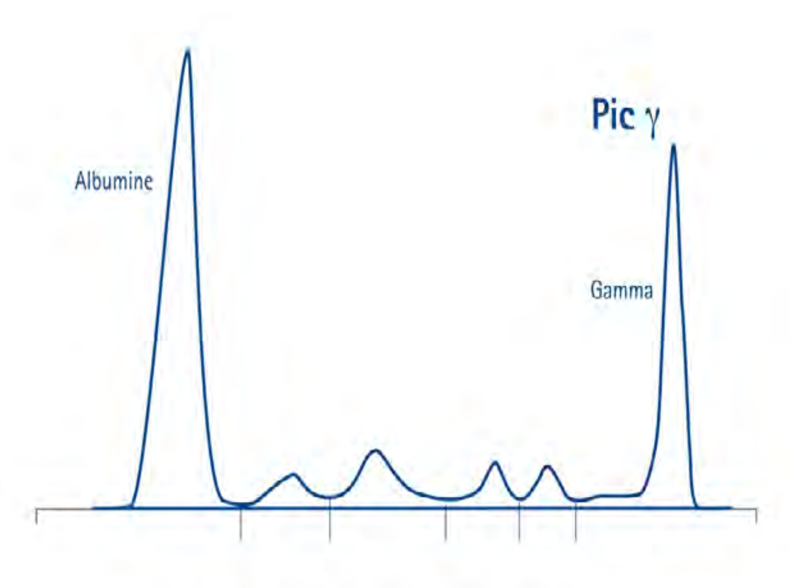
Electrophorèse des protéines sériques

Pic monoclonal pointu a base étroite en β ou γ

- **Diminution des autres Ig**
- **Quantification du pic**
- **Quantification Albumine (Pc)**

<u>Exception</u> :

- **Myélome à chaîne légère**
  - **Ig monoclonale D**
  - **non secrétant**
    - **Pas de pic sérique**



Electrophorèse des protéines sériques
Pic monoclonal moyennement abondant dans la zone Gamma chez un patient atteint d'un myélome multiple.

Dans les urines :

- Éléctrophorése des proteines et immunofixation
- Dosage des chaines légères dans les urines de 24 heures (proteine de Bence Jones)
- **Le labstix ne détécte pas les chaines légères**

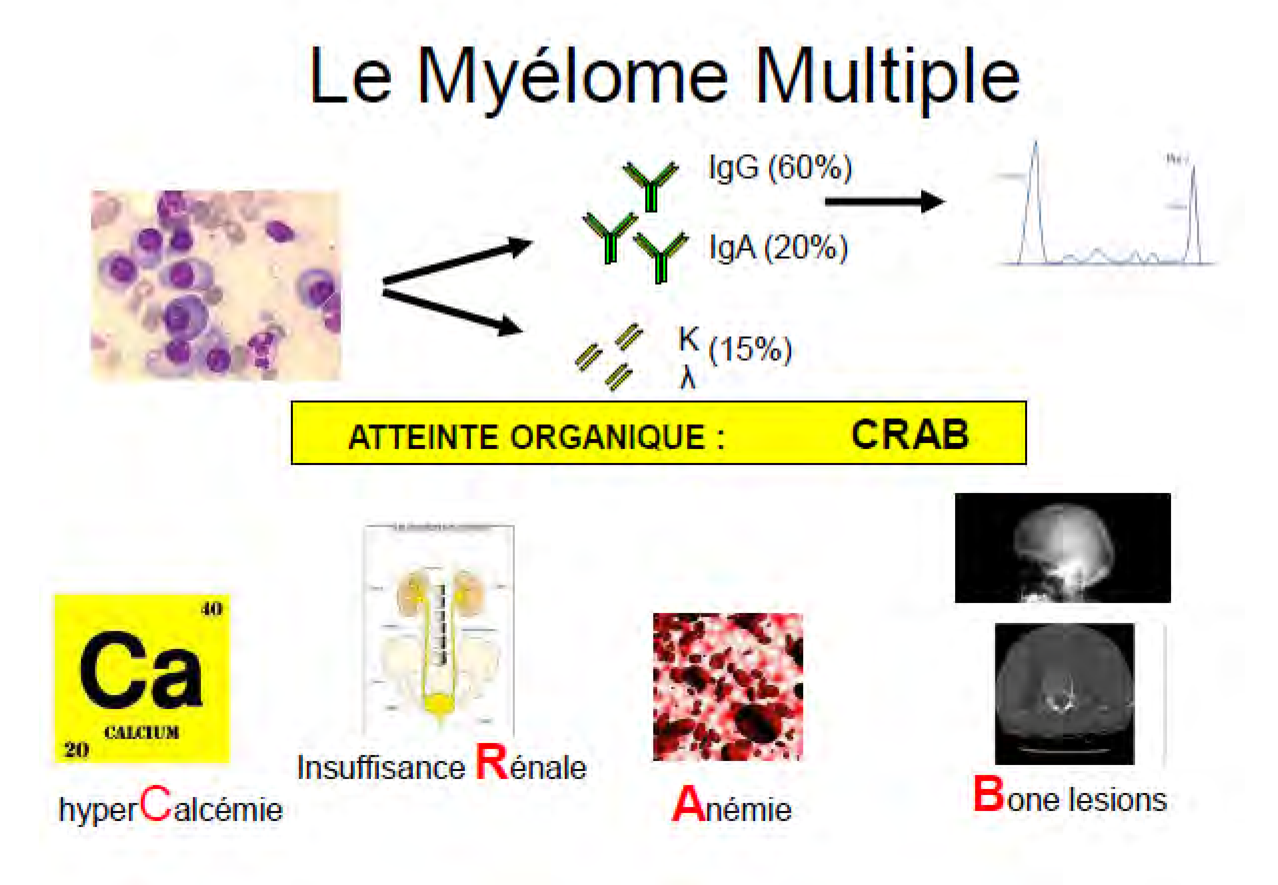
Autres examens biologiques :

- Bilan rénal
- Bilan phospho calcique
- Hémostase
- Béta 2 microglobuline
- Caryotype : délétion 1 3, translocation 14

Confirmer le diagnostic :

- Plasmocytose medullaire ≥ 10
- Une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou les urines quel que soit sa concentration
- Myélome symptomatique : **CRAB**
- **C: calcémie**
- **R : bilan rénal**
- **A : anémie**
- **B : bone os**

Résumé: critères diagnostiques



Complications osssseuses

- L'**ostéolyse** peut entrainer :
- des **fractures rachidiennes** (avec compression médullaire ou tronculaire), **costales**, ou

au niveau des **os longs**.

- **une hypercalcémie** : menace vitale par les complications associées (neurologiques,

rénales, digestives et cardiaques)

Complications rénales:Insuffisance rénale

- **Fonctionnelle** par déshydratation ou hypercalcémie
- **Tubulo-interstitielle** par dépôt et catabolisme des chaînes légères (rein myélomateux)
- **Souvent elle s'installe à bas bruit** : IR progressive à diurèse conservée; parfois se révèle ou évolue rapidement vers la forme aigue oligo-anurique

Les inféctions :

- Liées à l'**hypogammaglobulinémie**, elles se traduisent par des pneumopathies

(pneumocoque +++) . Elles représentent la première cause de mortalité .

Complications neurologiques :

- **atteinte médullaire**(paraplégie ou quadriplégie) par infiltration épidurale imposant un traitement urgent (chirurgie, radiothérapie, corticoïdes à haute dose) afin de préserver la motricité .
- **neuropathies périphériques** (liées à un composant monoclonal exprimant une activité

anti myéline, liées à des dépôts de substance amyloïde, liées aux traitements)

Syndrome d hyperviscosité :

- Le syndrome d’hyperviscosité par hyperprotidémie
- Il est **rare** mais nécessite des **plasmaphérèses** en urgence. Il associe : céphalées, oedème

rétinien, syndrome hémorragique par thrombopathie , coma.

L amylose :

- Elle survient dans 15% des cas environ. Elle entraîne des manifestations **rénales**

(syndrome néphrotique), **cardiaques** (insuffisance cardiaque congestive), **digestives**

(macroglossie, hémorragies), **neurologiques** (canal carpien, neuropathies périphériques),

hématologiques (déficit acquis en facteur X). Le pronostic est sombre.

Facteurs pronostiques :Classification de Salmon –Durie

Stade I = faible masse tumorale
HB > 10 g/dl
Ca^{++} < 120 mg/l
Radio: normale ou
plasmocytome
EDP: IgG < 50 g/l
IgA < 30 g/l
PBJ < 4 g/24h
Médiane de suivie: 72 mois
Tous les critères si dessus

stade III = haute masse tumorale
HB < 8 g/dl
Ca^{++} > 120 mg/l
Radio: lésions osseuses multiples
EDP: IgG > 70 g/l
IgA > 50 g/l
PBJ > 12 g/24h
Médiane de suivie: 28 mois
Au moins un des critères si dessus

Stade II = masse tumorale intermédiaire
Médiane de suivie: 52 mois

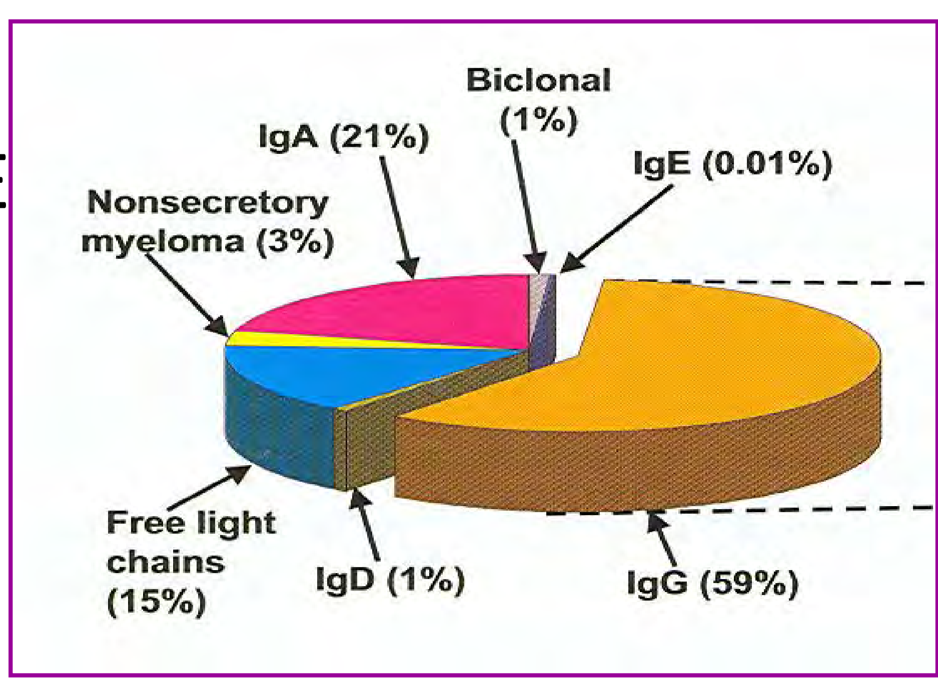
A = créatinine < 20 mg/l
B = créatinine > 20 mg/l

Classification internationale ISS :

	Stade 1	**Stade 2**	**Stade 3**
Critéres	bêta 2-microglobuline < 3,5 mg/L et Albumine > 3,5 g/dL	bêta 2-microglobuline < 3,5 mg/L et albumine < 3,5 g/dL, Ou 3,5 mg/L < 2-microglobulineβ < 5,5 mg/L	2 bêta -microglobuline >5,5 mg/L
Survie mediane	62 mois	45 mois	29 mois

Formes cliniques :

- **Formes immunochimiques :**
- Myélome à IgG
- Myelome à IgA
- Myélome à IgD : rare , grave ; CLL lambda , IR , amylose
- Myélome à IgM et IgE



- **Myélome non secretant** :infiltration plasmocytaire sans sécrétion d'Immunoglobuline synthétisée mais non excrétée.

Dg sur la cytologie + IF des plasmocytes

avec des AC antiK, anti lambda intra-cytoplasmique

- **Myélome à chaines légères :**

Vs basse peu augmentée

Hypogama à l EDP

IR

Plasmocytome solitaire :

- Tumeur plasmocytaire unique
- Osseuse ou extra osseuse
- Traitement : chirurgie , radiothérapie
- Évolution myélome multiple

Leucémie à plasmocytes

- Insuffisance medullaire
- Hépato splénomégalie
- SG : fièvre
- FS: plasmocytes ≥ 20
- Pc : défavorable

POEMS

- P: polyneuropathie
- O: organomégalie
- E : endocrinopathie
- M : Ig monoclonale
- S : skin : atteinte cutanée

Diagnostiques différentiels

- **Devant des signes osseux :**
- ostéoporose
- hyperparathyroïdie
- tumeurs bénignes
- cancers métastatiques osseux : prostate , thyroïde , sein

Devant une plasmocytose médullaire

- **les plasmocytoses réactionnelles :**
- cancers
- collagénoses
- réactions d'hypersensibilité
- mais **caractère polyclonal en IF.**

Sur le plan immunologique : devant un pic monoclonal à l EDP

- **Immunoglobulinémies monoclonales de signification indéterminée(MGUS) :**

- absence des critères du CRAB
- plasmocytose médullaire < 10 %
- IgG < 20 g, IgA < 10 g
- les autres Ig ne sont pas abaissées
- absence de protéinurie de Bence Jones
- surveillance prolongée car risque de transformation tardive

- **immunoglobulinémies monoclonales d'accompagnement :**

- hémopathies lymphoprolifératives
- cancers
- collagénoses (LED, PR)
- infections chroniques
- cirrhoses
- maladies de surcharge (Gaucher)

- **maladies des chaînes lourdes alpha:**

Syndrome lymphoprolifératif particulier atteignant les populations défavorisées du pourtour méditerranéen

une infiltration plasmocytaire massive de la muqueuse digestive (forme particulière de lymphome), responsable :

- d'un syndrome de malabsorption ;
- de diarrhées ;
- de douleurs abdominales ;
- l'immunoglobuline pathologique est un fragment de chaîne lourde alpha (souvent le fragment FC)

L'évolution est variable avec la possibilité de transformation en un lymphome de grande malignité, souvent immunoblastique.

. maladie de Waldenström

Traitement

- **Buts :**
- Améliorer la survie globale
- Améliorer le confort de vie
- Éviter les comlications inféctieuses
- Limiter la toxicité du traitement

Traitement symptomatique :

- Anémie : EPO ; transfusion sanguine
- Lésions osseuses : Bisphosphonates
- Douleurs osseuses : antalgiques
- Fractures : immobilisation , chirurgie

Traitement des complications :

- Insuffisance rénale :hydratation suffisante , hémodialyse

- Hypercalcémie: réhydratation , bisphosphonates , traitement spécifique

- Hyperviscosité : plasmaphérèse

- Infections : antibiothérapie

Traitement spécifique :

- **Monochimiothérapie** :associée aux corticoides

  Alkylants: Mélphalan

  Thalidomide (anti angiogénique)

  Bortézomib (inhibiteur du protéasome)

.Polychimiothérapie :

  VTD (Bortézomib – Thalidomide – Dexa)

  CTD (Cyclophosphamide – Thalidomide – Dexa)

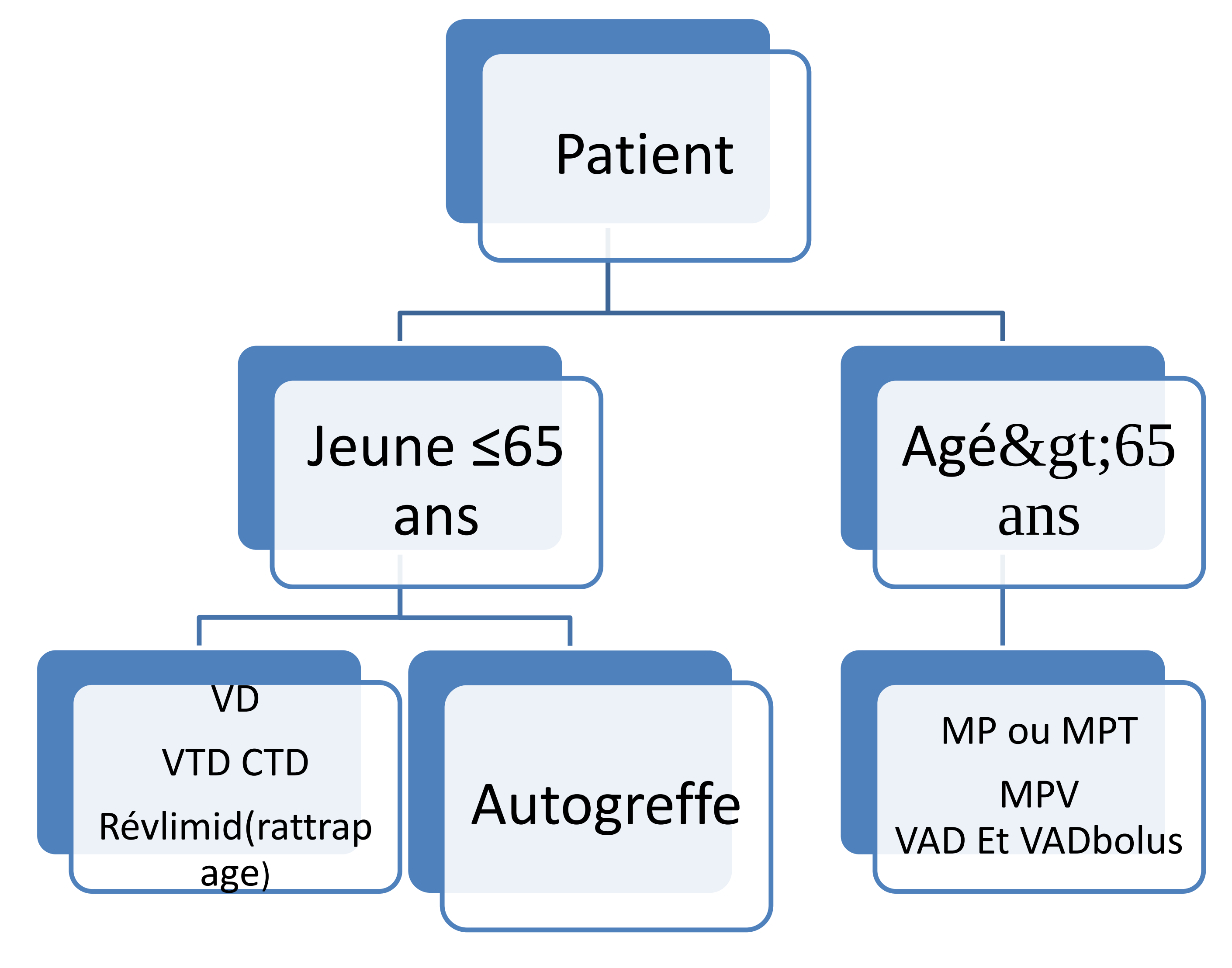
  VAD (vincristine – Adriamycine – Dexa)

- **révlimid** (traitement de rattrapage)

- **Intensification thérapeutique suivie d autogreffe**

- **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** à partir d'un donneur HLA compatible

Indications :



Surveillance :

- Clinique : douleurs osseuses
- Biologique : FNS , VS, EDP, BR, CA, IMF, CLL

Maladie de Waldenström

- **Définition :**
- gammapathie monoclonale maligne (dysglobulinemie)
- syndrome lymphoprolifératif chronique
- infiltration de la MO par des cellules lymphoïdes B matures a prédominance lymphoplasmocytaires
- sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale sérique de type IgM.

Physiopathologie

- Envahissement lymphoide de la MO: entraine un retentissement sur la lignée myéloïde avec myélofibrose responsable **d'insuffisance médullaire**.
- Cette infiltration peut aussi toucher d'autres organes lymphoïdes : ganglion, foie, rate, responsable **d'adénomégalie, HPM, SPM**.
- La secretion d' IgM est responsable de : **syndrome d' hyperviscosité** avec des signes neurosensoriels sur tout avec des taux d' IgM supérieure à 30 g/dl.
- L'activité auto Ac des IgM est responsable de **manifestations immunologiques (hémolyse,agglutinines froides)**
- Dépôts dans les tissus (rein, cœur, foie, poumon) responsable d'**Amylose**

Signes cliniques

- Sujet de **plus de 60 ans**, 80% des cas symptomatique.
- **Signes généraux** : amaigrissement, +/- fièvre.
- **Signes fonctionnels** :
  - syndrome anémique généralement bien toléré
  - altération de l'état général
  - asthénie progressive
- **Signes physiques :**
  - PCM modérée
  - syndrome tumoral (SPM 40% souvent associe à une HPM, ADP peripheriques 30%)
  - signes d'hyperviscosité.

Diagnostique

- **Hémogramme :**

  Anémie de degré variable NN peu régénérative (insuffisance sanguine, saignement, hypersplénisme, hémodilution),

  GB normaux parfois hyperleucocytose mais inferieure à 15000 /mm³ sans hyper lymphocytose,

  PLQ souvent normal, thrombopénie modérée 10%

- **FS** : globules rouges en rouleaux non spécifique.

- **VS** : accélérée

EDP : hyper protidémie sup à 80g/l, pic a basse étroite en δ ou β globuline de 10 – 30g/l.

MO : prolifération lymphoïde polymorphe 20% - 40% (lymphocyte, lymphoplasmocyte, plasmocyte).

PBO et Bx ganglionnaire : inutile.

Immunoélectrophorèse : IgM ≥ 5g/l

Complications

- signes d’ hyperviscosité neurosensoriels,
- et neuropathie périphérique
- complications rénales (néphropathie , glomerulopathie; Amylose)
- , pleuropulmonaires (infiltration parenchymateuse, pleurésie)

Pronostic

- médiane de survie sans traitement est estimée à 1 an cependant 10% peuvent atteindre 15 ans

Traitement

- **Buts :**

- prolonger la survie
- Améliorer le confort et qualité de vie
- Trt des complications

- **Trt symptomatique** : plasmaphérèse

  Transfusion à éviter

  Corticoides

Traitement spécifique :

- **Monochimiothérapie**:Chloraminophéne,cyclophosphamide,fludarabine,cladribine, rituximab

- **Polychimiotherapie**: CHOP ou R-CHOP ; FC

- Sujet de moins de 65 ans : **intensification thérapeutique** puis **autogreffe** si rémission complète post chimiothérapie.

Surveillance

- **Clinique** syndrome tumoral, hyperviscosité et infection.
- **Biologique** : EDP, MO,FNS